

**QUANTITATIVE UNTERSUCHUNGEN
AN NERVENZELLEN NACH EXPERIMENTELLER
ALUMINIUMINTOXIKATION BEIM KANINCHEN
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER DENDRITEN UND DER DENDRITENSPINES**

Sylvia Zirbs

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Max-Planck-Institut für Psychiatrie München
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. D. Ploog
Betreuer der Arbeit: Prof. Dr. P. Mehraein

Vorgelegt über den Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie
und Neuropathologie (Prof. Dr. E. Dahme) am Fachbereich
Tiermedizin der Universität München

QUANTITATIVE UNTERSUCHUNGEN AN NERVENZELLEN NACH
EXPERIMENTELLER ALUMINIUMINTOXIKATION BEIM KANINCHEN
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER DENDRITEN UND
DER DENDRITENSPINES

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde des
Fachbereichs Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-
Universität München

von

Sylvia Zirbs

aus

Steyr

München 1978



Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Tiermedizin der Universität

München

Dekan: Prof. Dr. H. Kräußlich

Referent: Prof. Dr. med. P. Mehraein

Max-Planck-Institut für Psychiatrie,
München

Korreferent: Prof. Dr. E. Dahme

Tag der Promotion: 28. Juli 1978

INHALT

I. Einleitung

A. Zweck und Zwecksetzung

B. Bedeutung der Arbeit

C. Aufbau der Arbeit

D. Abgrenzung der Arbeit

E. Literaturverzeichnis

F. Quellenverzeichnis

G. Literaturverzeichnis

II. Hauptteil

A. Einleitung

B. Hauptteil

C. Schluss

D. Zusammenfassung

III. Literaturverzeichnis

A. Literaturverzeichnis

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	
1. Material und Methodik	
1.1. Versuchstiere	7
1.2. Applikation der Aluminium- chloridlösung	7
1.3. Vorversuche	8
1.4. Histologie	8
2. Ergebnisse	
2.1. Klinischer Befund	10
2.2. Histologischer Befund	11
2.3. Abbildungen	14
2.4. Tabellen	23
C. DISKUSSION	38
D. ZUSAMMENFASSUNG - SUMMARY	47
E. LITERATURVERZEICHNIS	51

A. EINLEITUNG

In der humanen Neuropathologie treten im Rahmen einiger cerebraler Erkrankungen eigentümliche Veränderungen in den Nervenzellen auf, welche ein ständiges Interesse der Neuropathologen gefunden haben: die sogenannten ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen. Es handelt sich dabei um knäuel- oder strangförmige Verplumpungen der intraneuralen Fibrillen (Abb. 1-3), die lichtmikroskopisch in den verschiedenen Silberimprägnationen besonders augenfällig erscheinen (ALZHEIMER, 1907; von BRAUNMÜHL, 1957). Elektronenmikroskopisch wurden sie zunächst als die "twisted tubuli" von 200 Å Weite mit periodischen Konstriktionen alle 800 Å interpretiert (WISNIEWSKI et al., 1970). KIDD (1963, 1964) hatte die ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen als "twisted helices" aus zwei Filamenten von 100 Å Diameter angesehen. Neuere elektronenmikroskopische Untersuchungen sowie biochemische Ergebnisse bestätigen, daß es sich bei den menschlichen Neurofibrillenveränderungen nicht wie angenommen um sogenannte "twisted tubuli", sondern wahrscheinlich um spiralig angeordnete 100 Å Filamente handelt (IQBAL et al., 1975 a, b; de BONI et al., 1976; CRAPPER et al., 1976). Damit gewinnt das Interesse der Physiologie

und vor allem der Pathologie für die 100 Å Filamente erneuten Auftrieb (CRAPPER et al., 1976).

An erster Stelle steht unter den Erkrankungen, bei denen die ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen beim Menschen beobachtet werden, der MORBUS ALZHEIMER. Das Auftreten dieser Fibrillendegenerationen in größerer Zahl in der Hirnrinde ist für diese Krankheit geradezu charakteristisch (ALZHEIMER, 1907; von BRAUNMÜHL, 1957; JAMADA und MEHRAEIN, 1968). Im Bereich der subcortikalen Kerngebiete kommen die ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen ebenfalls vor, wenn auch in geringerer Zahl (ISHII, 1966; GERHARD, 1968; MEHRAEIN und JAMADA, 1972).

Wie die neueren Untersuchungen zeigen, liegt bei MORBUS ALZHEIMER neben der Fibrillendegeneration ein weiterer wesentlicher morphologischer Befund im Bereich der Dendriten vor (MEHRAEIN et al., 1975). Es handelt sich hierbei um eine signifikante Verminderung der Dendritendichte in verschiedenen Hirnregionen, verbunden mit erheblichem Verlust an Dendritendornen. Gleichzeitig wird eine Abnahme der Zahl der Mikrotubuli registriert (CRAPPER und DALTON, 1973 b).

Im Tierexperiment konnten durch intracerebrale (KLATZO et al., 1965; WISNIEWSKI et al., 1966, 1967; FLEISCHHAUER und SCHMALBACH, 1968), intrathekale (KOPELOFF et al., 1942; THOMAS und WISNIEWSKA, 1967), subcutane (DOELLKEN, 1897; de BONI et al., 1976) und wiederholte orale (SEIBERT und WELLS, 1929) Applikation von Aluminiumsalzen in den Nervenzellen des Gehirns und des Rückenmarks intraneurale Fibrillenveränderungen erzeugt werden, welche lichtmikroskopisch den ALZHEIMERschen Fibrillendegenerationen auffallend ähneln (TERRY, 1963; TERRY et al., 1964; WISNIEWSKI et al., 1965). Elektronenmikroskopisch jedoch konnten Unterscheidungsmerkmale festgestellt werden (WISNIEWSKI und TERRY, 1970).

Die neurotoxische Wirkung von Aluminium war bereits 1886 von SIEM beobachtet und später durch verschiedene Autoren bestätigt worden (SCHERP und CHURCH, 1937; CRAPPER und DALTON, 1973 b; CRAPPER et al., 1975). Sie gewann jedoch erst durch die Beobachtungen von KLATZO (1965) im Zusammenhang mit den Neurofibrillenveränderungen als experimentelles Modell stark an Interesse. Seitdem die Natur der humanen ALZHEIMERschen Fibrillendegeneration ebenfalls als 100 Å Filamente diskutiert wird (TERRY, 1963), sind wohlbegründete Spekulationen

bezüglich der Rolle einer Aluminiumintoxikation bei MORBUS ALZHEIMER angestellt worden (CRAPPER et al., 1976).

Zahlreiche Autoren haben die Wirkung löslicher Aluminiumsalze ($\text{Al}(\text{OH})_3$, AlPO_4 und AlCl_3) auf die Nervenzellen untersucht (SCHERP und CHURCH, 1937; KOPELOFF et al., 1942; KLATZO et al., 1965; MAYMAN et al., 1965; TERRY und PEÑA, 1965; WISNIEWSKI et al., 1965; THOMAS und WISNIEWSKA, 1967; FLEISCHHAUER und SCHMALBACH, 1968; MORI et al., 1969; WISNIEWSKI und TERRY, 1970; CRAPPER und DALTON, 1973 a, b; CRAPPER und TOMKO, 1975; de BONI et al., 1976; CRAPPER et al., 1976).

Bezüglich der Versuchstiere stellten WISNIEWSKI et al. (1970) eine unterschiedliche Empfindlichkeit auf das Aluminium fest. Während Kaninchen, Katzen und Affen sich als geeigneter erwiesen, zeigten Mäuse und Ratten eine größere Resistenz gegen die Aluminiumwirkung. Außerdem besteht eine Beziehung zwischen der Aluminiumkonzentration und dem Auftreten der fibrillären Veränderungen (CRAPPER et al., 1973; EBNER et al., 1975).

Die cerebrale Applikation von Aluminiumsalzen führt im Tierexperiment zum Auftreten von EEG-Veränderungen,

Krampfanfällen, Extremitätenparesen und schließlich zum Tode (KOPELOFF et al., 1942; WISNIEWSKI et al., 1966, 1967; WISNIEWSKI und TERRY, 1970).

Morphologisch finden sich die Fibrillenveränderungen hauptsächlich im Bereich der Motoneurone des Rückenmarks, in den Kernen des Hirnstammes und in geringerem Grad in den Stammganglien und im limbischen Cortex, während die Zellen des cerebralen Cortex selten betroffen sind (WISNIEWSKI et al., 1965, 1967; KLATZO et al., 1965).

Die zahlreichen bisherigen Untersuchungen beschäftigen sich meist mit der Frage nach dem Ursprung und der Morphologie der Fibrillenveränderungen (KLATZO et al., 1965; WISNIEWSKI und TERRY, 1970; WISNIEWSKI et al., 1970) und der topographischen Verteilung der Veränderungen in den verschiedenen Hirnregionen (WISNIEWSKI et al., 1967).

In der vorliegenden Arbeit sollte nach der experimentellen intrathekalen Applikation von Aluminiumchlorid versucht werden, neben der Beobachtung klinischer und morphologischer Besonderheiten, vor allem die eventuell quantitativ erfaßbaren Veränderungen im Bereich der

Dendriten darzustellen. Die quantitative Untersuchung in dieser Arbeit über die Dichte der Dendritenspines, welche Auskunft über die Teile der synaptischen Verbindung der Zellen geben, wurde mit Hilfe einer modifizierten GOLGI-Methode durchgeführt. Bezüglich des normalen Verteilungsmusters der Spines liegen bereits Untersuchungen am Menschen (MARIN-PADILLA, 1967), am Hamster (MARIN-PADILLA und STIBITZ, 1968) und an der Maus (VALVERDE und RUIZ-MARCOS, 1969) vor. Demnach folgt das Verteilungsmuster der Spines einem bestimmten Schema.

Unabhängig von der ätiologischen Frage konnten Parallelen in der formalen Genese der Veränderungen bei MORBUS ALZHEIMER und der experimentellen Aluminiumtoxikation beobachtet werden, die zu hypothetischen Überlegungen über die Entstehungsmechanismen Anlaß geben.

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Material und Methodik

1.1. Versuchstiere

17 Kaninchen beiderlei Geschlechts im Alter von drei bis vier Monaten und einem Körpergewicht von 2 bis 2,4 kg wurden als Versuchstiere verwendet. Zehn Versuchstieren wurde eine Aluminiumchloridlösung appliziert, während die restlichen sieben Tiere als Kontrollgruppe dienten.

1.2. Applikation der Aluminiumchloridlösung

Unter Nembutalnarkose (Dosis: 0,6 ml/kg Körpergewicht) wurde allen Versuchstieren nach gleicher Methode 0,12 ml Aluminiumchloridlösung (1,5%, pH 3) suboccipital injiziert. Die Lösung wurde mit einer Schraubenkanüle innerhalb von zehn Minuten appliziert. Der Eingriff verlief bei den hier ausgewerteten Tieren komplikationslos.

1.3. Vorversuche

Vorausgegangene Versuche hatten die Auswahl einer 1,5%-igen Aluminiumchloridlösung ergeben. Die Tiere, denen eine 2,0%-ige Lösung appliziert worden war, erwachten entweder gar nicht mehr aus der Narkose oder starben einige Stunden nach dem Eingriff. Nach Vorversuchen mit einer 1,0%-igen Aluminiumchloridlösung traten bei den Tieren keinerlei klinische Symptome auf. Bei der histologischen Auswertung dieser Fälle ließen sich nur sehr geringfügige Veränderungen feststellen, die keine klare Aussage zuließen.

1.4. Histologie

Zur Sichtbarmachung der Dendritenspines kam eine nach MOLINER modifizierte GOLGI-COX-Methode zur Anwendung. Die quantitative Auswertung erfolgte im Lichtmikroskop mit Hilfe eines Zeiss-Meßokulars. Der apikale Dendrit wurde in Segmente (A, B, C, etc.) unterteilt, wobei ein Segment auf der Eichskala einer Länge von 78 μ entsprach.

Die quantitative Untersuchung erfolgte nur an Fällen mit einer längeren Überlebenszeit als zwei Tage. Ins-

gesamt wurden pro Versuchstier im Bereich des frontalen Cortex 40 Neurone ausgewertet, deren Mindestdendritenlänge über 300 μ lag.

Für die semiquantitative Feststellung der Dendritendichte wurden im Bereich der Rückenmarkssegmente und im Nucleus hypoglossus in GOLGI-imprägnierten Schnitten die Zellbilder auf einen mit konzentrischen Kreisen versehenen Raster projiziert. Die Auszählung erfolgte pro Fall an je 30 Zellen. Das Zentrum der Kreise bildeten die Zellkörper, und die Häufigkeit der Perforationen in den verschiedenen Kreisen wurden gezählt. Daraus erfolgte die Bildung eines Mittelwertes, welcher als Anhaltspunkt für die Dichte und Zahl der Dendriten in der jeweiligen Region galt.

Zur Darstellung der Fibrillenveränderungen wurde eine Silberimprägnation nach von BRAUNMÜHL verwendet. Die Neurofibrillendegenerationen wurden in sieben verschiedenen Gebieten (Rückenmark, Medulla oblongata, Mittelhirn, Pons, Occipitalregion, Fronto-Parietalregion, Frontalregion) beobachtet und semiquantitativ nach vier Stärkegraden untersucht.

2. ERGEBNISSE

2.1. Klinischer Befund

Nach dem Erwachen aus der Narkose zeigten mit Ausnahme von zwei Kaninchen alle anderen Versuchstiere gutes Allgemeinbefinden mit unverminderter Freßlust.

Zwei Versuchstiere überlebten nur einen beziehungsweise zwei Tage. Bei dem einen Tier traten bereits vor dem Abklingen der Narkose Streckkrämpfe auf, während bei dem anderen Tier am zweiten Tag schwerste krankhafte Veränderungen in Form von Paresen, Ataxie und Opisthotonus auffielen. Die Tiere verweigerten jedoch nicht die Nahrungsaufnahme.

Alle anderen Kaninchen blieben während der ersten Woche völlig symptomfrei, danach zeigten einzelne Tiere ein verschlechtertes Allgemeinbefinden, Krampfanfälle und Extremitätenparesen. Ein Versuchstier wurde 24 Tage post noxem dekapitiert, nachdem es während der gesamten Zeit ein sehr gutes Allgemeinbefinden gezeigt hatte (Tabelle 1).

2.2. Histologischer Befund

Verschiedene Gebiete des Zentralnervensystems wurden auf Veränderungen an den Neurofibrillen untersucht. Von den 10 Versuchstieren konnten zwei Fälle nicht berücksichtigt werden, weil die Färbungen keine exakte Beurteilung zuließen (Versuchstiere Nr. 5 und Nr. 10).

Neurofibrillendegenerationen konnten in allen untersuchten Bereichen festgestellt werden (Tabelle 2), jedoch mit einer unterschiedlichen Befallsrate. Die am stärksten befallenen Gebiete lagen mit einer Ausnahme (Versuchstier Nr. 2) bei allen Tieren in der Medulla oblongata, in der Pons und im Mittelhirn. Zusätzlich traten bei einem Tier stärkere Veränderungen im Bereich des Rückenmarkes auf (Versuchstier Nr. 8).

Die semiquantitative Untersuchung der Dendritendichte im Bereich des Rückenmarkes und in der Medulla oblongata ergab im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine mittlere Minderung der Dichte der Fortsätze von circa 24%. Da die Untersuchung nur in der zweidimensionalen Ebene durchgeführt wurde, konnte über die Länge der Dendriten und deren eventuelle Kürzung keine Aussage gemacht werden.

Die Dendriten der befallenen Zellen waren vielfach verdickt und verplumpt. Einige der Dendriten wiesen in der Nähe der Zellsoma mehr als das dreifache Diameter gegenüber den normalen vergleichbaren Zellen auf. Die Zahl der Spines konnte bei den Zellen dieser Regionen nicht quantitativ bestimmt werden. Es lag dem Eindruck nach eine deutliche Minderung derselben vor.

Bei der Untersuchung der Dendritendornen am apikalen Dendriten der Pyramidenzellen (Abb. 4 - 11) in der Parietalregion wurden bei der Versuchs- und der Kontrollgruppe folgende Charakteristika berücksichtigt:

- a) Maximum über die Entfernungsbereiche
- b) Reichweite: Nummer des äußersten besetzten Bereiches
- c) Gesamthäufigkeit

Die ermittelten Gesamthäufigkeiten wurden pro Fall und für die Gruppe festgestellt und die Mittelwerte errechnet. Der Vergleich beider Gruppen ergab eine durchschnittliche Minderung der Zahl der Spines bei der Versuchsgruppe von circa 17% (Tabellen 3 - 14).

Die übrigen statistischen Untersuchungen zur Ermittlung eventueller Unterschiede der Reichweite, des Maximums über die einzelnen Segmente und des Verteilungsmusters der Spines beziehungsweise des Spinesverlustes,

brachten keinen signifikanten systematischen Unterschied zwischen beiden Gruppen. Der Grund lag in der zu starken individuellen Schwankung und deshalb noch zu geringer Zahl der Fälle.

Zusammenfassend kann festgestellt werden: die einmalige suboccipitale Applikation von 1,5%-igem Aluminiumchlorid führt nach einem symptomfreien Intervall von 6 bis 21 Tagen zu einer schweren cerebralen Symptomatik. Die Fibrillenveränderungen können bereits nach 48 Stunden nachgewiesen werden, wie in einem gesonderten methodischen Vorversuch beobachtet werden konnte. Im Bereich der stärker betroffenen Regionen entsteht eine Verplumpung und vor allem eine Rarefizierung der Dendriten. Auch in den weniger von den Fibrillenveränderungen befallenen Zellen der Hirnrinde ist, wenn auch nicht hochgradig, so doch eine deutliche Minderung der Spines am apikalen Dendriten feststellbar. Bezüglich des Verteilungsmusters der Veränderungen liegt eine eindeutige Bevorzugung des Hirnstammes und des Rückenmarkes im Gegensatz zur Rinde vor.

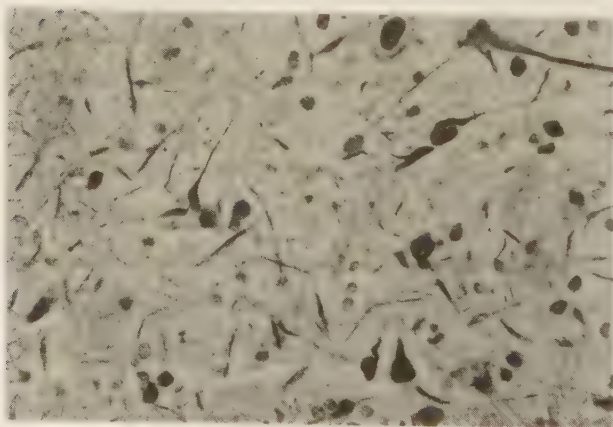
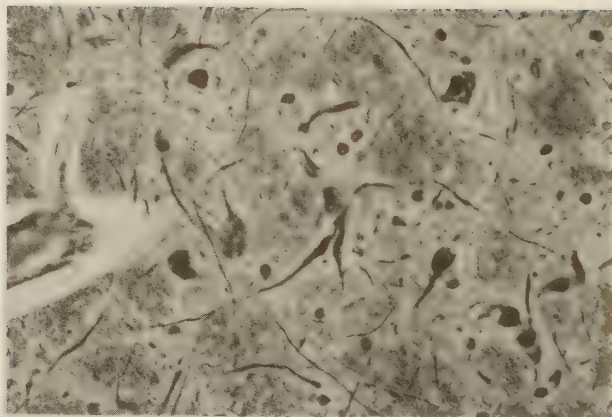


Abb. 1: Zahlreiche Nervenzellen in der Mittelhirnhaube mit sogenannten ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen beim Kaninchen nach intrathekalen Aluminiumchlorid-Applikation. Silberimprägnation nach v. BRAUNMÜHL.

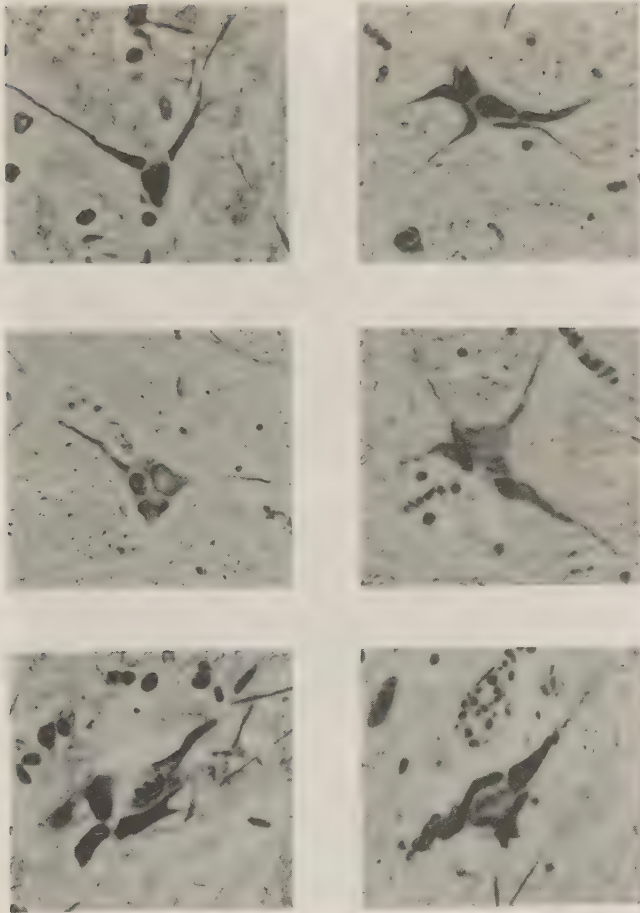
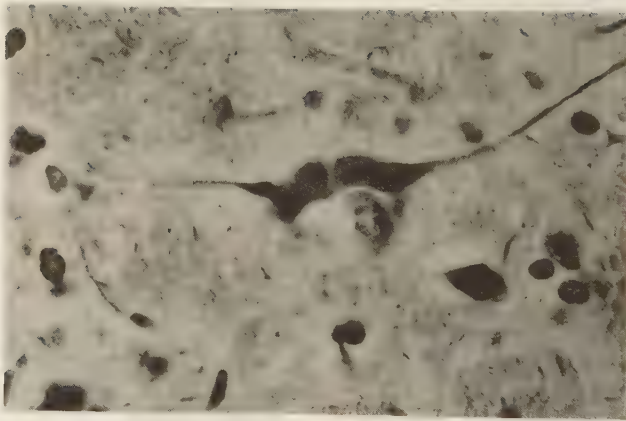


Abb. 2: Nervenzellen aus verschiedenen Regionen des Hirnstammes mit sogenannten ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen beim Kaninchen nach intrathekaler AlCl_3 -Applikation. Am Abgang der Dendriten vom Zellsoma zum Teil starke Verdickung und Verplumpung der Dendriten in Somanähe, sowie offenbar Verminderung der Dendritenzahl. Silberimprägnation nach v. BRAUNMÜHL.

a)



b)

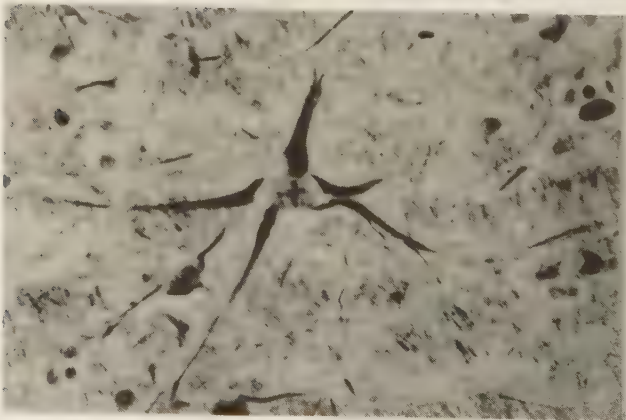


Abb. 3: Nervenzellen mit starker Fibrillenaggregation in den Dendriten nach intrathekaler Aluminiumchlorid-Applikation beim Kaninchen.

a) Nervenzelle aus der Medulla oblongata

b) Vorderhornzelle des Rückenmarks

Silberimprägnation nach v. BRAUNMÜHL.

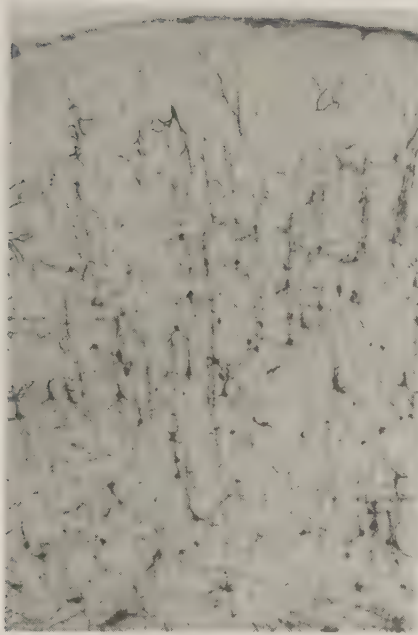
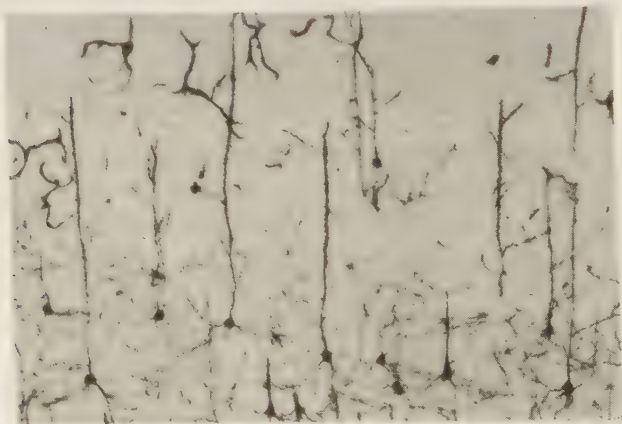


Abb. 4: Parietale Hirnrinde beim Kaninchen mit senkrecht zur Oberfläche verlaufenden Pyramidenzellen. GOLGI-COX-Imprägnation modifiziert nach MOLINER.



Abb. 5: Hirnrinde beiderseits des Hemisphärenspaltes mit senkrecht zur Oberfläche laufenden Pyramidenzellen beim Kaninchen. GOLGI-COX-Imprägnation modifiziert nach MOLINER.

Abb. 6: Ausschnittsvergrößerung aus der parietalen Hirnrinde mit gut dargestellten apikalen Dendriten sowie ange deuteten Spines beim Kaninchen. GOLGI-COX-Imprägnation modifiziert nach MOLINER.



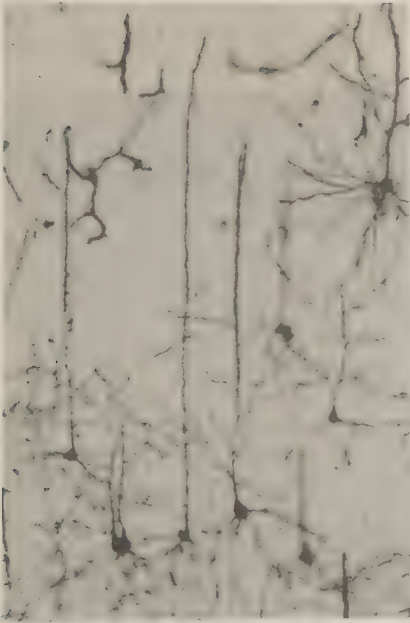


Abb. 7

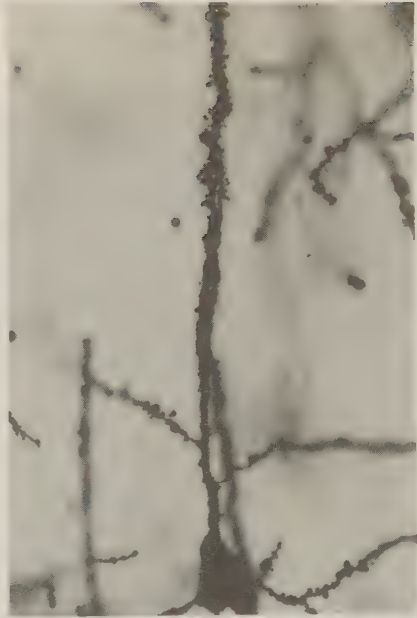


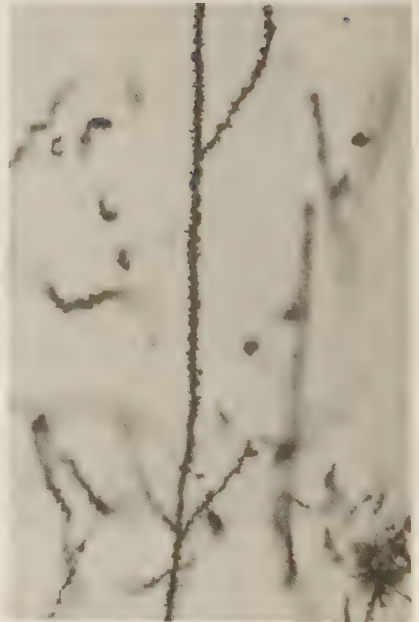
Abb. 8

Abb. 7: Ausschnittsvergrößerung aus der parietalen Hirnrinde beim Kaninchen mit gut dargestellten apikalen Dendriten sowie angedeuteten Spines. GOLGI-COX-Imprägnation modifiziert nach MOLINER.

Abb. 8: Pyramidenzelle aus der Hirnrinde mit zahlreichen Spines beim Kaninchen. GOLGI-COX-Imprägnation modifiziert nach MOLINER.



A



B

Abb. 9: Ausschnitte aus dem apikalen Dendriten der Pyramidenzellen der Hirnrinde des Kaninchens.

Abbildung A weist nach Aluminiumchloridintoxikation eine deutliche Minderung des Spinesbesatzes auf gegenüber Abbildung B mit normaler Spinesdichte bei einem Kontrolltier.

GOLGI-COX-Imprägnation modifiziert nach MOLINER.



Abb. 10: Ausschnittsvergrößerung aus einem apikalen Dendriten einer Pyramidenzelle der Hirnrinde mit zahlreichen Spines beim Kaninchen (scheinbare Unschärfe der Abbildung wegen der Schnittdicke), GOLGI-COX-Imprägnation modifiziert nach MOLINER.

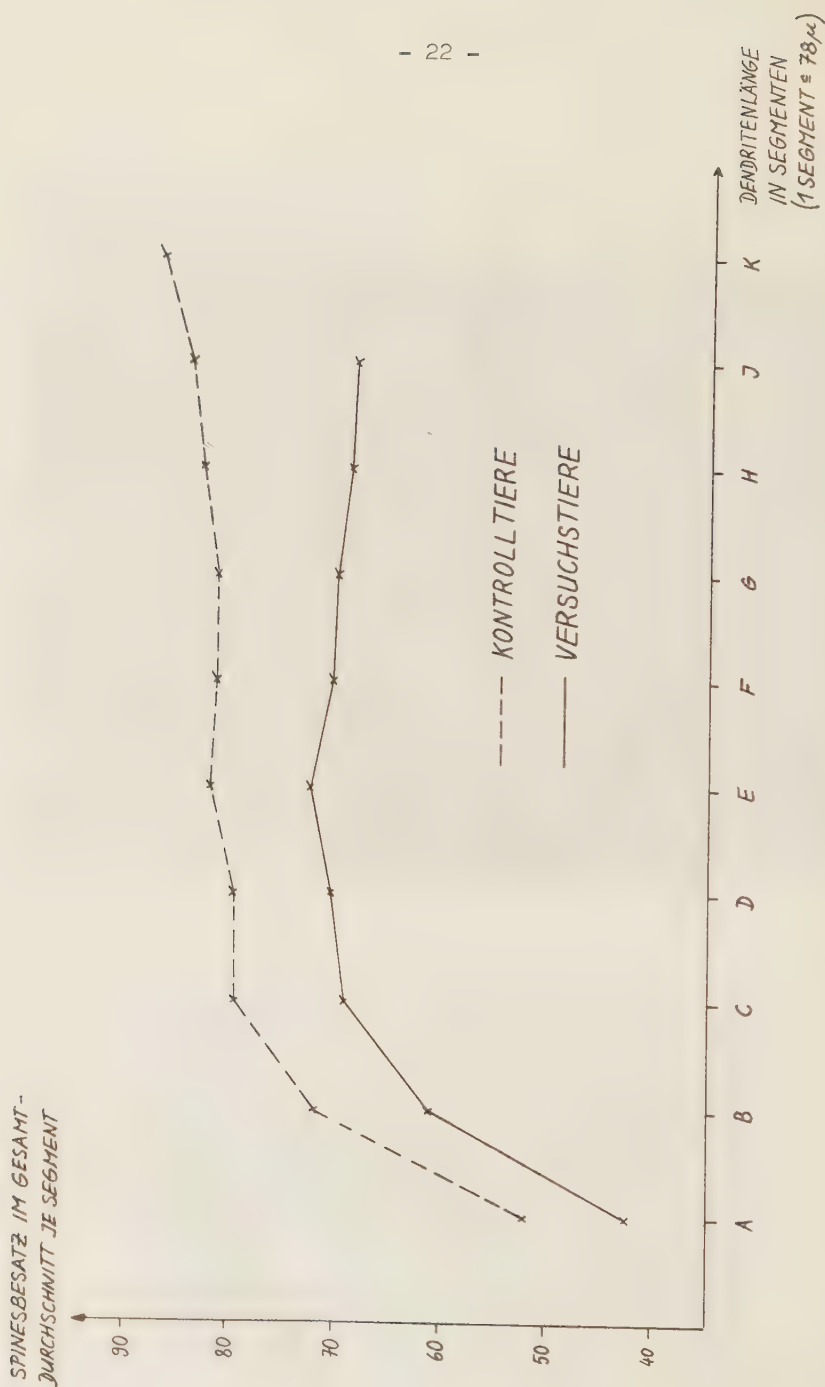


Abb. 11: Durchschnittlicher Spinesbesatz auf dem apikalen Dendriten.

Tabelle 1: Überlebenszeit der Versuchstiere

Versuchs- tier Nr.	Überlebenszeit in Tagen post noxem	Ungestörtes All- gemeinbefinden in Tagen post noxem
1	17	8
2	1	-
3	9	8
4	15	12
5	21	15
6	2	1
7	14	6
8	14	10
9	7	2
10	24	24

Gehirn- regionen	Versuchstier Nr.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rücken- mark	xx	o	x	x	-	o	xx	xxx	-	x
Medulla oblongata	xx	o	xx	xxx	-	xx	xxx	xxx	xxx	o
Pons	xx	o	xxx	xx	-	xxx	xxx	xx	xxx	o
Mittel- hirn	xxx	x	xxx	xxx	-	xx	xxx	xx	xx	x
Occipital- region	x	o	x	x	-	o	o	xx	x	-
Fronto- parietal- region	x	x	xx	o	-	x	o	x	x	-
Frontal- region	o	o	xx	o	-	o	o	o	o	-

Tabelle 2: Semiquantitative Stärke der Neurofibrillenveränderungen in verschiedenen Regionen des Gehirns und des Rückenmarks.

- o = keine Veränderungen
- x = geringgradige Veränderungen
- xx = mittelgradige Veränderungen
- xxx = hochgradige Veränderungen
- = nicht auswertbare Segmente

Tabellen 3 - 7 : Versuchstiere

Tabellen 8 - 14: Kontrolltiere

Spinesbesatz je Zelle und je Segment und durchschnittlicher Spinesbesatz je Segment.

(-- = nicht auswertbares Segment).

Versuchstier Nr. 4

Zelle	Segmente							
	A	B	C	D	E	F	G	H
1	61	65	57	67				
2	37	36	48	50	64			
3	40	52	51	65	--	73	72	
4	45	65	85	73	71			
5	32	48	55	66	64			
6	33	55	70	69	73	62		
7	36	42	49	59				
8	35	58	67	73	78			
9	46	65	62	68	67	68		
10	24	46	52	52	61			
11	31	69	--	73	61	62	65	
12	30	30	44	60	68			
13	22	43	44	56	60	66		
14	36	47	70	57				
15	30	39	68	58	53	--		
16	27	45	58	70	57	68		
17	39	52	63	65	65			
18	27	59	61	62	59	54		
19	26	54	61	59				
20	45	49	68	61				
21	27	53	60	68	72	70		
22	30	51	54	62	68			
23	32	60	72	81	74			
24	48	73	68	70	75	73		
25	49	64	60	--	83	80	79	
26	37	63	82	76	66	76		
27	32	52	68	68	80	70	78	62
28	49	80	93	95	82			
29	35	73	72	86	84			
30	37	60	65	63	47			
31	32	62	62	75	84	85		
32	41	68	70	72	74			
33	35	60	76	78	83	--		
34	51	62	69	70	74	69	69	80
35	53	67	75					
36	59	65	76	66				
37	29	53	58	69	61	73	80	
38	34	70	77	80	77			
39	46	64	74	83	80	--	75	73
40	53	74	79	93	83	80		
Σ	1511	2293	2543	2618	2248	1129	518	215
Ø	37,8	57,3	65,2	68,9	70,3	70,6	74,0	71,7

Tabelle 3

Versuchstier Nr. 7

	Segmente									
Zelle	A	B	C	D	E	F	G	H	J	
1	47	72	82	74	92	83	80	79		
2	39	76	86	92	83	87	76	83		
3	28	71	89	78	84	--				
4	31	70	75	79	76	77	67	73	76	
5	45	60	89	76	71					
6	48	63	68	58	64					
7	40	69	80	88	66					
8	35	59	86	78	71	--				
9	46	--	58	59	54	82	76	69	75	
10	31	--	57	54	52	55	65	68		
11	49	63	66	71	67					
12	47	61	68	74	60	59	61	63		
13	32	55	66	73	72	83				
14	47	77	85	88	79	75	69	65		
15	49	57	65	62	80	71	--			
16	51	85	96	70	89					
17	31	52	52	50	65	56				
18	32	38	48	61	68	57				
19	41	65	84	85	87					
20	31	36	53	64	72	69	61	49	27	
21	32	39	49	45						
22	41	47	53	47						
23	42	62	70	67	68	65	65			
24	45	67	60	76	67	69	62	--		
25	40	66	73	83	79	74	79	78	60	
26	41	75	69	71	61	68				
27	17	33	55	62	52	56	64			
28	24	56	65	68	68	56				
29	35	63	75	64						
30	38	53	60	49	60					
31	18	40	57	54	48					
32	39	66	71	76	68	67	62	62		
33	36	64	66	59						
34	20	46	47	53	51	47	50	40		
35	37	39	38	43	47					
36	47	60	63	66						
37	36	56	56	65	63	66				
38	22	63	64	61	--	60				
39	26	50	53	--	56	51				
40	33	38	46	46	52					
Σ	1469	2212	2643	2589	2292	1533	937	729	238	
Ø	36,7	58,2	66,1	66,4	67,4	66,6	66,9	66,3	59,5	

Tabelle 4

Versuchstier Nr. 8

Zelle	Segmente							
	A	B	C	D	E	F	G	H
1	53	86	93	87	82			
2	31	86	73	77	79			
3	40	68	71	76				
4	34	65	78	82	74			
5	44	82	88	89	88	75		
6	50	75	82	73	--	79		
7	49	76	88	83	68			
8	41	64	74	82	82			
9	24	53	71	65	75	64	77	
10	35	63	67	69				
11	21	29	40	39	74	64	60	70
12	44	59	81	80	81	78		
13	38	52	59	66	66	61	65	61
14	40	56	78	72	69	77	67	76
15	43	66	82	80	71			
16	38	62	77	76	76	79	--	
17	31	48	66	67	65			
18	43	69	79	80	82	78	71	
19	41	70	83	77	74	73		
20	33	46	52	76	72			
21	65	62	79	66	88	66		
22	52	84	--	87	78			
23	74	96	75	67	87	78		
24	69	--	87	78	83			
25	55	69	83	84	69			
26	39	55	68	70				
27	40	49	66	67				
28	39	51	61	70	66			
29	56	58	78	87	94			
30	53	79	73	84				
31	60	89	93	79				
32	72	87	85	84	87			
33	69	80	78	88	85			
34	42	45	39	43				
35	50	95	88	79	77			
36	59	62	72	67	--			
37	47	58	69					
38	40	36	35	56				
39	53	89	92	87				
40	48	68	70	78	90	80		
Σ	1855	2587	2873	2917	2182	952	340	207
Ø	46,4	66,3	73,7	74,8	77,9	73,2	68,0	69,0

Tabelle 5

Versuchstier Nr. 3

Zelle	Segmente								
	A	B	C	D	E	F	G	H	J
1	39	55	51	41	52	63			
2	41	57	64	57	58	60			
3	49	54	62	64	65				
4	48	58	72	59	70	62			
5	33	49	48	63	44	55	56	75	74
6	53	59	63	59					
7	50	68	87	88					
8	46	66	67						
9	39	60	73	52					
10	46	53	39	47					
11	29	42	66	60					
12	49	60	60	52					
13	--	69	73	65	71	68	75		
14	49	60	67	50					
15	40	67	62	72	74	56			
16	38	52	50	38					
17	27	55	55	65					
18	57	61	72	65					
19	60	--	77	73	86				
20	49	71	83	75	81	74	69		
21	51	63	72	59	58				
22	49	55	60	62					
23	25	48	70	54	61	64			
24	43	74	67	70					
25	50	64	76	57					
26	58	52	65	66					
27	32	59	67	64	71				
28	58	55	71	64					
29	38	60	63	61	62				
30	39	56	67	80	65				
31	32	54	--	68	73	67			
32	44	45	58	51	60	66			
33	56	74	74	73					
34	44	60	71	65					
35	52	71	73	68					
36	48	62	76	82	90				
37	--	74	89	82					
38	56	73	74	89	72				
39	35	61	73	85	89				
40	51	60	75	78	84	76			
Σ	1703	2336	2632	2523	1386	711	200	75	74
Ø	44,8	59,9	67,5	64,7	69,3	64,6	66,7	75,0	74,0

Tabelle 6

Versuchstier Nr. 10

	Segmente									
Zelle	A	B	C	D	E	F	G	H	J	
1	55	83	88	76						
2	58	70	86	69						
3	35	61	75	88						
4	62	79	79	75	85					
5	58	73	81	81	72	77				
6	61	50	64	63	81	83				
7	49	75	74	82	88	80	65			
8	51	84	76	85	77					
9	52	72	76	77	83	89	84			
10	54	75	74	79	74					
11	45	73	76	80	84	77	79	80		
12	64	70	83	75						
13	35	76	81	91	95	92				
14	55	82	87	80						
15	43	57	66	68	76	70	62			
16	39	38	--	76	77	70	73	71	72	
17	49	55	82	82	70	84	74	60		
18	46	69	83	73	--	--	70			
19	60	66	68	82	85					
20	49	67	78	75						
21	57	59	64	63	60	70				
22	44	61	63							
23	38	53	62	78	79					
24	46	72	73	75	68					
25	27	45	60	51	53					
26	--	44	55	70	77	53				
27	28	37	64	60						
28	40	73	80	78	73	64				
29	38	52	59							
30	35	44	59	74	64					
31	47	55	61	68	69	75	54	61		
32	34	71	75	97	83	87	86			
33	57	67	73	75						
34	47	55	67	85	91					
35	57	78	75	88	88					
36	46	54	64	61	59					
37	33	55	82	76	77					
38	48	82	88	81	69					
39	41	55	54	85	72	73				
40	58	75	77	77	89	83				
Σ	1841	2562	2832	2899	2218	1227	647	272	72	
Ø	47,2	64,1	72,6	76,3	76,5	76,7	71,9	68,0	72,0	

Tabelle 7

Kontrolltier Nr. 1

Zelle	Segmente								
	A	B	C	D	E	F	G	H	J
1	60	97	118	106	106	106			
2	52	91	104	85					
3	57	98	104	105	99				
4	55	95	104	104	116	100			
5	36	54	43	40	67				
6	40	72	92	94	99	96	91		
7	60	84	96	93	80	85	89		
8	47	85	110	119	108	113	100		
9	48	73	86	83	96				
10	56	75	91	97	--				
11	45	69	69	64	75				
12	70	100	110	112	116	101			
13	50	77	98	103	116	--	116		
14	59	95	103	107	98				
15	42	72	84	95	95	--			
16	50	80	88	110	115	99	--		
17	48	65	72	78	92	97	84	--	
18	61	115	108	108	105	80			
19	48	79	84	101	--	88			
20	36	66	66	68	63	66	67	65	
21	58	65	68	81	76				
22	62	68	80	74	71				
23	48	61	69	76	77	63	65		
24	42	68	68	71	79	71	77		
25	55	77	79	78	84	76			
26	74	81	66	73					
27	35	49	73	70	70				
28	62	89	88	91	76				
29	43	61	69	71	70	60	74	80	
30	29	44	69	70	68	62	78	75	83
31	60	76	--	78					
32	56	67	74	71	68				
33	56	87	85	80					
34	54	85	85	77					
35	40	83	89	82					
36	44	68	89	91	74	68	58	79	
37	45	67	71	73	85	85	79		
38	70	89	80	82	82				
39	48	66	82	71	76				
40	38	71	80	76	75				
Σ	2039	3067	3294	3408	2777	1516	978	299	83
Ø	51,0	76,7	84,5	85,2	86,8	84,2	81,5	74,8	83,0

Tabelle 8

Kontrolltier Nr. 2

Zelle	Segmente							
	A	B	C	D	E	F	G	H
1	55	62	55	67				
2	59	60	63	--				
3	51	60	65	70	71			
4	63	58	70	78				
5	57	59	67	76	77	73		
6	59	68	72	65	76			
7	44	69	64	65				
8	24	46	52	60				
9	42	56	73	65				
10	57	65	75	67	70			
11	42	69	68	68				
12	58	70	67	65	63	63	67	
13	48	51	67	62				
14	42	69	56	54				
15	40	53	65	71	69	65	68	60
16	34	54	66	56	69	53	56	
17	46	61	54	52				
18	47	79	67	69	78			
19	46	65	70	66	57	67		
20	72	69	63	71				
21	49	79	87	86	82	84	--	84
22	66	83	--	89	83			
23	53	61	91	88	96			
24	64	94	90	87	87	86	97	87
25	63	66	77	72	71			
26	61	66	86	75	92	80		
27	49	58	78	79	87			
28	57	86	86	105	92	83	90	
29	48	72	74	89	85	87		
30	57	100	96	93	100			
31	58	87	92	87	103	100		
32	70	80	86	85	90			
33	58	86	98	93	97	95	95	
34	72	88	101	99	104			
35	50	68	87	95	98	102	94	
36	60	76	84	90				
37	79	96	110	102	90	96	94	
38	57	92	116	95	95	--		
39	55	70	84	81	93			
40	64	87	98	104	99	95		
Σ	2176	2838	3020	3041	2374	1229	661	231
Ø	54,4	71,0	77,4	78,0	84,8	81,9	82,6	77,0

Tabelle 9

Kontrolltier Nr. 3

Zelle	Segmente							
	A	B	C	D	E	F	G	H
1	43	54	58	59	62	69	56	
2	21	40	52					
3	30	53	57	72	72	70		
4	--	47	48	45	60	52	50	53
5	37	45	58	73				
6	52	59	57	65	60			
7	31	50	61	59				
8	43	60	64	53				
9	44	54	56	55	48			
10	31	52	65	61	54			
11	--	50	66	69	66	64		
12	41	79	75	62				
13	36	51	58	52	45			
14	27	37	46	64	54	47		
15	53	66	83	71	79			
16	39	43	56	56	63			
17	44	70	71	80				
18	47	53	50	61	69	--		
19	48	45	63	73	84	51		
20	48	65	70	74	75	79	84	
21	38	70	77	85	79	73	82	
22	34	53	55	44	60			
23	66	77	86	80	76	81		
24	41	43	52	58	54			
25	40	56	69	60	55	74		
26	42	55	58	65	69			
27	55	67	75	67	70	64	53	50
28	45	60	52	50	63			
29	32	50	65	55	60	72		
30	27	36	66	56	67	85		
31	48	65	73	83	73			
32	45	61	55	64				
33	25	55	57	58				
34	35	43	57	72	66	74		
35	48	56	81	78	73			
36	37	49	55	59	--	51		
37	39	80	75	90	80			
38	34	61	66	80	77	74		
39	41	54	77	75	80			
40	42	71	95	82	--	79		
Σ	1529	2235	2560	2568	1993	1159	325	103
Ø	40,2	55,9	64,0	65,8	66,4	68,2	65,0	51,5

Tabelle 10

Kontrolltier Nr. 4

Zelle	Segmente									
	A	B	C	D	E	F	G	H	J	
1	45	65	64	72	73					
2	34	56	75	88						
3	25	69	81	81	71	74				
4	29	58	62	65	71	60				
5	--	47	53	70	68	60				
6	34	43	57	64	65	70	68	62		
7	33	65	87	77						
8	40	76	86	89						
9	72	83	73	82						
10	41	51	55	66	70	75	69	--		
11	33	52	57	72	74	50				
12	24	53	60	76	60					
13	47	74	81	84	89	85				
14	32	52	62	60	38					
15	45	66	84	93	88					
16	40	60	60	68	--	75	79	87	74	
17	32	46	50	55	78	79	83			
18	36	55	78	83	72					
19	29	58	63	56						
20	--	48	53	64	58	50	50			
21	37	55	57	60	61					
22	34	66	70	58						
23	30	33	58	72	58					
24	33	35	47	57	43					
25	37	52	60	54	53	49	54			
26	28	58	75	60	57	63	71			
27	31	41	54	50	55	51	54	53		
28	21	40	51	49	60	60	53			
29	30	52	54	74	80					
30	26	58	69	71	51	45				
31	30	56	60	55						
32	45	68	65	65	69	66	77	--		
33	21	70	77	75	69	68				
34	33	48	60	74	56	54				
35	33	80	70	76	85	--				
36	44	63	71	70	64	74				
37	37	51	56	49	79	--				
38	29	56	57	63						
39	29	78	75	68	65					
40	34	37	50	41	50	56	55	59		
Σ	1313	2274	2577	2706	2030	1264	713	261	74	
Ø	34,6	56,9	64,4	67,7	65,5	63,2	64,8	65,3	74,0	

Tabelle 11

Kontrolltier Nr. 5

Zelle	Segmente								
	A	B	C	D	E	F	G	H	J
1	61	81	83	85	32	66			
2	43	70	77	67	64	76	70	67	63
3	57	85	76	78					
4	67	72	78	85					
5	68	34	74	95	88				
6	53	36	36	79	86				
7	47	74	86	89	93	83			
8	70	93	94	89	92	84	79		
9	67	88	94	35	87	92	84		
10	52	89	98	89	88	87	89	--	
11	67	73	76	77	80	74			
12	50	74	77	79	91	81	87	91	
13	48	79	85	83	90	75			
14	58	75	90	84	85	72	79		
15	72	95	98	83	83	82	90		
16	66	77	77	90	93				
17	66	90	78	85	77	89			
18	53	76	70	86	81				
19	54	96	93	95	90	87	--		
20	57	79	80	97	88				
21	45	51	84	73	62				
22	38	66	76	69	63				
23	62	80	92	88	84	90	79	89	
24	56	94	98	90	104				
25	75	86	89	97	92	84	81		
26	48	84	87	78	81				
27	70	70	79	81	84				
28	52	96	86	88	80	79			
29	49	78	90	95	86	83			
30	66	105	--	84	83	88	80	74	73
31	67	84	85	88	86	76	76		
32	60	65	87	70	72	83			
33	56	75	86	80	82	76			
34	61	80	82	85	94	83	74		
35	57	82	98	80	78	71	80		
36	70	87	103	76					
37	75	83	98	98	104	102			
38	56	92	93	84	73	70	68		
39	57	82	94	94	98	109			
40	66	80	88	90	93	77	79		
Σ	2367	3266	3395	3394	3137	2219	1195	321	136
Ø	59,2	81,6	87,1	84,9	84,8	82,2	79,7	80,3	68,0

Tabelle 12

Kontrolltier Nr. 6

Zelle	Segmente									
	A	B	C	D	E	F	G	H	J	K
1	72	79	99	99	93					
2	78	84	88	89	77					
3	74	94	88	93	92	89				
4	59	79	88	96	108	83				
5	73	100	116	101	100	99	99			
6	61	83	91	92	86	59				
7	61	85	83	102	108	109	95	88	90	
8	56	80	93	86	92	101				
9	78	80	59	64	90	85				
10	59	76	94	94	88	101				
11	56	67	93	96	80	85				
12	74	101	109	120	112	120	112	95		
13	71	74	93	91	80	80	91	82	82	
14	64	63	87	80	77	68	78	80		
15	64	84	95	86	98	89	86	91	90	
16	31	60	74	72	72	75	58	64		
17	48	76	85	86	89	98	78			
18	48	63	68	66	75					
19	69	89	86	82	93	89	99	--		
20	60	91	110	110	99	108				
21	33	65	78	87	69	63				
22	56	88	98	99	103	98	96			
23	49	55	88	99	95	91				
24	48	79	81	102	88	90	82	89	85	
25	54	84	76	82	--	68	77	78		
26	61	65	74	87	98	78	82	83	96	85
27	58	80	71	70						
28	60	91	77	86	85					
29	64	69	79	88	96	86	90	94		
30	45	73	90	81	78	80	79	82	75	--
31	46	80	86	77	79	78	67	78		
32	62	66	77	88	96	81	90			
33	51	79	79	91	81					
34	59	90	94	91	91	96	107			
35	66	79	91	85	95	99	93	80	94	103
36	53	65	70	79	80	87	78			
37	68	82	94	73	71	77	83	99	101	97
38	73	73	88	83	85	85				
39	69	71	91	85	99	97				
40	63	73	93	81	99	98				
Σ	2394	3115	3474	3519	3397	2990	1820	1183	713	285
Ø	59,9	77,9	86,9	87,0	89,4	87,9	86,7	84,5	89,1	95,0

Kontrolltier Nr. 7

Zelle	Segmente									
	A	B	C	D	E	F	G	H	J	K
1	58	90	94	94	93	81				
2	43	90	99	92	105	109	107	90	94	
3	65	84	112	89	90	99				
4	67	89	110	119	110	87	99			
5	58	90	84	99	107					
6	58	112	113	96	117	106				
7	67	90	105	99	107	83	99			
8	52	64	69	90	89					
9	52	81	102	88	94	77	83			
10	63	88	104	94	100	88	74			
11	47	60	88	74	86	86				
12	66	68	88	94	77	70				
13	47	64	81	95	86					
14	64	80	81	82	72					
15	74	88	89	86	73					
16	55	81	99	92	89	102	93			
17	52	66	66	78	86	87	89	85		
18	55	80	85	85	84	--	79	92	78	
19	73	91	108	97	108	95				
20	--	60	86	90	92	92	99	91		
21	64	79	69	65	79	77	72	81	86	
22	55	78	79	93	85	77				
23	58	75	95	78	82	76	91	84	80	74
24	56	80	76	77	87					
25	60	94	96	--	88	92				
26	48	82	85	69	93	91	79			
27	76	98	94	79	80	78	72			
28	67	96	105	88	97	84	84			
29	66	81	89	85	83	86	91	84	88	99
30	62	92	104	--	92					
31	68	113	108	97	93	94				
32	60	90	97	102	91	101				
33	74	82	96	108	96	101	107	105	81	64
34	77	98	82	95	98	108	95	87	83	
35	78	93	108	97	95	100	94			
36	58	76	69	75	74	79				
37	90	103	107	103	95	106	99	102		
38	74	99	103	112	96					
39	64	85	93	91	90	106				
40	79	80	91	94	97	98	97	100	86	
Σ	2450	3390	3709	3441	3656	2816	1803	1001	676	237
Ø	62,8	84,8	92,7	90,6	91,4	90,8	90,2	91,0	84,5	79,0

Tabelle 14

C. DISKUSSION

Untersuchungen nach einmaliger suboccipitaler Applikation von Aluminiumchlorid lagen bisher nur von WISNIEWSKI und TERRY (1970) und von CRAPPER et al. (1973) vor. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, daß zur Erzeugung der klinischen und morphologischen Symptomatik auch die einmalige Gabe von Aluminiumchlorid in den Liquorraum ausreichend ist.

Hinsichtlich der Konzentration ergaben die Vorversuche, daß die Konzentration einer 1,5%-igen Aluminiumchloridlösung und deren Menge von 0,12 ml beim Kaninchen ein günstiges Optimum bezüglich der Stärke der Veränderungen bei noch ausreichender Überlebenszeit darstellen. Nach CRAPPER et al. (1973) und EBNER et al. (1975) besteht eine positive Korrelation zwischen der Konzentration des Aluminiumsalzes und der Stärke der Fibrillenveränderungen. FLEISCHHAUER und SCHMALBACH (1968) beobachteten bei erwachsenen Tieren im Gegensatz zu den sehr jungen eine vermehrte Neigung zur Ödembildung und zur Markschädigung. Diese starke Ödemneigung wurde besonders bei unseren durchweg erwachsenen Versuchstieren mit sehr kurzer Überlebenszeit bestätigt. Hier lag als einziger pathologischer Befund ein stärkeres Hirnödem vor. Bezüglich der frühen Fibrillenveränderungen stim-

men unsere Beobachtungen mit den Ergebnissen von WISNIEWSKI et al. (1967) überein, der nach der intrathekalen Applikation von Aluminiumphosphat Fibrillendegenerationen bereits 48 Stunden später auftreten sah.

Die klinische Symptomatik unserer Versuchstiergruppe entsprach im wesentlichen den bei den anderen Autoren (KOPELOFF et al., 1942; WISNIEWSKI et al., 1966, 1967; WISNIEWSKI und TERRY, 1970) beschriebenen Erscheinungen, wobei die Stärke und der Zeitpunkt des Auftretens von Fall zu Fall variierte. Spezielle Lern- und Verhaltensstudien wurden bei unseren Versuchstieren nicht durchgeführt. CRAPPER et al. (1973) berichten aber, daß bei Katzen nach Aluminiumintoxikation insbesondere ein Verlust des Kurzzeitgedächtnisses und ein gestörtes soziales Verhalten auftraten, neben den fokalen neurologischen Ausfällen. Nachdem in den höheren zentralen Arealen, hauptsächlich in der Rinde, keine oder kaum Fibrillenveränderungen auftraten, welche diese Funktionsstörungen genügend erklären könnten, ist es denkbar, daß diese Störungen zum Teil eine Folge des in unserem Experiment festgestellten synaptischen Verlustes an den Zellen der Hirnrinde sind.

Von besonderem Interesse ist die Tatsache, daß nach

einmaliger intrathekaler Applikation, wie in unserem Falle, die ersten klinischen Erscheinungen erst Tage bis Wochen später auftraten, obwohl eine sofortige Verteilung im Liquorraum erfolgte und die frühesten pathologischen Veränderungen bereits 48 Stunden nach der Injektion nachweisbar waren. Eine positive Korrelation zwischen der Stärke des Befalles und der Überlebenszeit konnte nicht festgestellt werden. Es ist daher zu vermuten, daß die Fibrillendegeneration allein nicht die klinischen Symptome hervorruft, beziehungsweise, daß diese zeitlich nicht mit der Entstehung der Fibrillenveränderungen korrelieren. Die Zellen bleiben nach histochemischen und biochemischen Untersuchungen noch eine geraume Zeit aktiv. An Hand von Untersuchungen am Nervus ischiadicus konnte sogar ein unveränderter, antrograd schneller Axoplasmatransport nach experimenteller Aluminiumintoxikation festgestellt werden (LIVNICZ et al., 1974).

Die Dendritenveränderungen und ihre mögliche Rolle bei der Entwicklung der klinischen Symptomatik sind bisher bei dieser Art der Intoxikation noch nicht untersucht worden. Die Beurteilung des Dendritenbaumes und dessen Ausdehnung ist wegen der starken Verflechtung der Verzweigungen sehr schwierig. Die hier durchge-

führte semiquantitative Untersuchung hat gezeigt, daß eine wesentliche Verminderung der dendritischen Verzweigungen schon relativ kurze Zeit nach der Intoxikation erfolgt. Ähnliche Rarefizierung der Dendriten konnte in jüngster Zeit bei MORBUS ALZHEIMER und seniler Demenz festgestellt werden (SCHEIBEL et al., 1973; MEHRAEIN et al., 1975). Dieser Verminderung der Dendritendichte wird von den Autoren für die Entstehung der klinischen Symptomatik besonderer Wert beigemessen. Bei MORBUS ALZHEIMER scheinen auch die weniger von den ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen befallenen Zellen einen solchen Rückgang der dendritischen Verzweigungen aufzuzeigen. In unserem Falle handelt es sich aber um ein akuteres Stadium. Es hat den Anschein, daß hier hauptsächlich die stark von Fibrillendegenerationen betroffenen Nervenzellen ebenfalls die stärksten dendritischen Veränderungen aufweisen.

Eine akute Zellvergiftung mit Colchizin kann innerhalb kürzester Zeit zur Drosselung des Transportes in zahlreichen Dendriten und demzufolge zu deren Degeneration führen, wie aus den Untersuchungen von SCHUBERT et al. (1972) hervorgeht. In einer autoradiographischen Untersuchung, kombiniert mit der Einzelzellinjektionstechnik, konnte gezeigt werden, daß der aktive Transport

in den zahlreichen Verzweigungen zum Erliegen kommt, während die Zelle elektrophysiologisch und morphologisch vitale Reaktionen aufweist, und der Transport in einigen weiteren Fortsätzen noch intakt bleibt. Dieses Ergebnis könnte demnach mit den Beobachtungen von LIVNICZ et al. (1974) in Einklang gebracht werden, als es möglich erscheint, daß bei der metabolischen Zellalteration der Energietransport in einigen Fortsätzen - etwa im Axon - auf Kosten der übrigen Dendriten einige Zeit aufrechterhalten werden kann, was wahrscheinlich eine baldige Degeneration derselben zur Folge haben wird.

Eine schwere Colchizinintoxikation führt zur Zerstörung der Neurotubuli (WISNIEWSKI und TERRY, 1970), diese erfahren jedoch, sofern das Tier die Regenerationsphase erreicht, was äußerst selten der Fall ist, anschließend eine starke Proliferation (WISNIEWSKI und TERRY, 1967). Eine Verminderung der Zahl der Mikrotubuli scheint ebenfalls nach einer Aluminiumintoxikation, und der sich daraus ergebenden Neurofibrillendegeneration, vorzuliegen (CRAPPER und DALTON, 1973 b). Die Frage, ob die Verminderung der Zahl der Mikrotubuli eine Folge der Fibrillenveränderung oder eine Parallelerscheinung ist, kann hier nicht ent-

schieden werden. Gleichwohl kann aus der Herabsetzung der Zahl der Neurotubuli auf eine Erniedrigung der Transportkapazität der Zelle geschlossen werden. Diese mangelnde Transportkapazität kann ihrerseits zur Drosselung des Nachschubes in einigen Dendriten und zu deren Degeneration führen, wie es in unseren Versuchen der Fall war. Diese hypothetischen Überlegungen stehen mit dem erhobenen Befund, der Abnahme der Dendritendornen, in Einklang.

Der apikale Dendrit der Hirnrinde ist in der verwendeten GOLGI-Imprägnation bei zahlreichen Zellen über eine weite Strecke mikroskopisch sichtbar und die Spines können gut quantitativ erfaßt werden. Die Verteilung der Dornen entspricht bei den vorliegenden Fällen dem typischen Verteilungsmuster am apikalen Dendriten bei der Ratte (WENZEL et al., 1972, 1973; ENGLISCH et al., 1974), beim Hamster (MARIN-PADILLA und STIBITZ, 1968), beim Menschen (MARIN-PADILLA, 1967; MARIN-PADILLA et al., 1969) und bei der Maus (VALVERDE, 1967).

Beim Kaninchen errechneten GLOBUS und SCHEIBEL (1966) eine physiologische Dornendichte von 0,40 bis 0,50 Spines pro μ am apikalen Dendriten. Untersuchungen an

Katzen ließen im Bereich der oberen Cortexschichten einen höheren Spinesbesatz gegenüber den tiefergelegenen Schichten erkennen (BENHAMIDA-FORESTIER und RUIZ DE PEREDA, 1969).

Bei der hier durchgeführten Untersuchung konnte trotz der individuellen Unterschiede eine Minderung der Zahl der Spines festgestellt werden. Diese Abnahme kann entweder als Folge der Alteration der Zelle selbst angesehen werden, oder aber Ausdruck der trans-neuralen Degeneration durch Verlust der Afferenzen sein. Daraus ergibt sich auf jeden Fall eine partielle Desafferenzierung der cortikalen Zelle und damit eine Einschränkung ihrer Funktion.

Für die Entwicklung und Erhaltung der Spines scheint die funktionelle Beanspruchung sehr wesentlich zu sein, wie die Untersuchungen am visuellen Cortex ergeben haben (VALVERDE, 1967, 1970, 1971). In reizarmer Umwelt aufgezogene Ratten wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant weniger Spines am apikalen Dendriten der Pyramidenzellen in der Hirnrinde auf, während Tiere mit Umweltreizüberflutung eine erhöhte Zahl der Dornen erkennen ließen (FROTSCHER, 1975). Andere Untersuchungen scheinen jedoch eher die Möglich-

keit der Entstehung und Erhaltung der Spines auch bei unterbrochenen Afferenzen zu beweisen (HIRANO, 1970). So ergaben Versuche an Pyramidenzellen eines isolierten Gyrus einer Katze keinerlei Unterschiede im Vergleich zu dem nicht isolierten Gyrus (BENHAMIDA, 1970).

In unserem Experiment kann die Frage der Genese der Dornenabnahme nicht mit Sicherheit entschieden werden. Es ist wahrscheinlich, daß beide Faktoren, sowohl Alteration der Nervenzelle als auch Verlust der Afferenzen, wirksam sein können. Interessant ist aber die Tatsache, daß auch hier Ähnlichkeit mit den Befunden bei MORBUS ALZHEIMER besteht. Bei MORBUS ALZHEIMER liegt ein erheblicher Verlust der Spines vor, was in allen Segmenten statistisch signifikant nachweisbar ist (MEHRAEIN et al., 1975). Die relativ geringe Abnahme und größere Streuung in unserem Experiment ist wahrscheinlich durch die kurze Überlebenszeit post noxem bedingt. Andererseits handelt es sich bei MORBUS ALZHEIMER um einen progredienten Prozeß, während hier eine einmalige Intoxikation vorliegt. Die Tatsache, daß bei der Aluminiumintoxikation, trotz der im frühen Stadium vorhandenen Fibrillendegeneration, die klinische Symptomatik später einsetzt, kann im Zusammenhang mit unseren Befunden als Hinweis darauf

gedeutet werden, daß erst durch die Degeneration der Dendriten und durch den Dornenverlust eine funktionelle Desintegration eintritt.

Die Ähnlichkeit der Befunde an den Dendriten bei experimenteller Aluminiumintoxikation und MORBUS ALZHEIMER ist unseres Erachtens in erster Linie ein Ausdruck der Störung der Transportmechanismen im Verlaufe der Erkrankung und weniger ein Beweis oder Hinweis auf die gemeinsame Genese.

D. ZUSAMMENFASSUNG

Nach intrathekaler Applikation einer Aluminiumchloridlösung wurde das Verteilungsmuster der Neurofibrillenveränderungen in verschiedenen Regionen des Zentralnervensystems an erwachsenen Kaninchen mit lichtmikroskopischen Methoden untersucht. Die Bestimmung der Dendritendichte im Bereich der Prädilektionsstellen erfolgte semiquantitativ, während die Verteilung der Spines am apikalen Dendriten der Pyramidenzellen in der Parietalregion quantitativ erfaßt wurde.

Zur Erzeugung klinischer und morphologischer Symptome beim Kaninchen ist die einmalige Gabe einer 1,5%-igen Aluminiumchloridlösung ausreichend. Klinisch sichtbare Erkrankungen können nach Tagen beziehungsweise nach Wochen beobachtet werden, während morphologische Veränderungen bereits 48 Stunden nach der Injektion auftreten. Verstärkte Ödemneigung führte in einigen Fällen zu einer Verkürzung der Überlebenszeit. Zwischen der Lebensdauer und der Stärke der morphologischen Veränderungen besteht keine positive Korrelation.

Bei der semiquantitativen Untersuchung der Dendritendichte im Bereich des Hirnstammes und des Rückenmarkes

wurde neben einer Verplumpung und Verdickung zahlreicher Dendriten eine wesentliche Minderung der Dendriten und deren Verzweigungen festgestellt. Dieses kann Ausdruck der Dendritendegeneration infolge mangelnder Energieversorgung sein.

Die Anzahl der Dendritendorne in der Hirnrinde, in welcher relativ selten Fibrillenveränderungen zu beobachten sind, zeigt eine von Fall zu Fall unterschiedliche, jedoch insgesamt eine deutliche Verminderung in der Versuchsgruppe. Die von uns beobachteten Veränderungen lassen Parallelen zu den Alterationen der Dendriten bei MORBUS ALZHEIMER erkennen. Sie könnten in beiden Fällen, unberücksichtigt der unterschiedlichen Ätiologie, als Folge des gestörten Transportes in den Dendriten aufgefaßt werden.

D. SUMMARY

After intrathecal administration of an AlCl_3 solution to adult rabbits the distribution patterns of the neurofibrillary changes in various regions of the CNS was examined by means of light microscopes. The dendritic density in the susceptible areas was analysed semiquantitatively and the distribution of the spines along the apical dendrite of the pyramidal cells in the parietal region was investigated quantitatively. A sole injection of a 1,5 per cent AlCl_3 solution was sufficient for producing clinical and morphological symptoms in the rabbit. Clinical symptoms became evident after days or even weeks only, whereas morphological changes occurred already 48 hours later. Some rabbits' disposition to edema caused them to die earlier. There is no positive correlation between the duration of life and the degree of the morphological changes.

On examining the dendritic density in the brain stem and the spinal cord semiquantitatively we found numerous neurofibrillary tangles and accumulations as well as an essential reduction in the number of dendrites and in their branching. This could be the result of

dendritic degeneration due to deficient energy supply. The number of dendritic spines in the cortex, where the neurofibrillary degenerations do not appear very often, is essentially reduced in the experimental group though the number of dendritic spines differs from case to case. The observed changes appear to be similar to the dendritic degenerations in Alzheimer's disease. In both cases the changes, regardless of their different nature, may be interpreted as a result of a disrupted dendritic flow.

E. LITERATURVERZEICHNIS

ALZHEIMER, A.: Über eine eigenartige Erkrankung der
Hirnrinde.

37. Verslg. südwestdtsh. Irrenärzte, Tübingen,
Nov. 1906.

Ref. Allg. Z. Psychiat. 64, 146-148 (1907).

BENHAMIDA, C., G. RUIZ DE PEREDA and J. C. HIRSCH:

Dendritic spines of the isolated cortical
gyrus of the cat.

Brain Res. 21, 313-325 (1970).

BENHAMIDA-FORESTIER, C. and G. RUIZ DE PEREDA: Distri-
bution of dendritic spines in the cerebral
cortex.

J. Neurol. Sci. 9, 1-10 (1969).

BONI, U. de, A. OTVOS, J. W. SCOTT and D. R. CRAPPER:
Neurofibrillary degeneration induced by sys-
temic aluminium.

Acta Neuropath. 35, 285-294 (1976).

BRAUNMÜHL, A., von: Alterserkrankungen des Zentral-
nervensystems.

In: O. LUBARSCH, F. HENKE und R. RÜSSEL: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. 13/1 Teil A, 336-539, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957.

CRAPPER, D. R., S. S. KRISHNAN and A. J. DALTON: Brain aluminium distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration. Science 180, 511-513 (1973).

CRAPPER, D. R. and A. J. DALTON: Alterations in short-term retention, conditioned avoidance response acquisition and motivation following aluminium induced neurofibrillary degeneration. Physiol. Behav. 10, 925-934 (1973 a).

CRAPPER, D. R. and A. J. DALTON: Aluminium induced neurofibrillary degeneration, brain electrical activity and alterations in acquisition and retention. Physiol. Behav. 10, 935-945 (1973 b).

CRAPPER, D. R. and G. J. TOMKO: Neuronal correlates of an encephalopathy associated with aluminium

neurofibrillary degeneration.

Brain Res. 97(2), 253-264 (1975).

CRAPPER, D. R., S. S. KRISHNAN and U. de BONI:

Aluminium: a possible neurotoxic agent in Alzheimer's disease.

Trans. Am. Neurol. Assoc. 100, 154-156 (1975).

CRAPPER, D. R., S. S. KRISHNAN and S. QUITTKAT: Aluminium, neurofibrillary degeneration and Alzheimer's disease.

Brain 99, 67-80 (1976).

DOELLKEN, V.: Über die Wirkung des Aluminiums mit besonderer Berücksichtigung der durch das Aluminium verursachten Läsionen im Zentralnervensystem.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path.

Pharmak. 40, 98-120 (1897).

EBNER, K., L. LISS, D. COURI and M. CHO: Relationship between the neurofibrillary tangles, neuroaxonal degeneration, aluminium level and clinical symptomatology: Abstract No. 3564.

Fed. Proc. 34, 845 (1975).

ENGLISCH, H. J., G. KUNZ and J. WENZEL: Distribution of spines on the pyramidal neurons in the CA-1 region of the hippocampus in the rat.

Z. mikrosk.-anat. Forsch. 88, 85-102 (1974).

FLEISCHHAUER, K. and K. SCHMALBACH: Comparative investigation of the reaction of young and adult brains after intracerebral injection of aluminium hydroxide.

Acta Neuropath. (Berlin) 11, 311-329 (1968).

FROTSCHER, M., B. MANNSFELD and J. WENZEL: Environmentally affected differentiation of dendritic spines of pyramidal neurons in the rat hippocampus (CA-1).

J. Hirnforsch. 16(6), 443-450 (1975).

GERHARD, L.: Morphologische Befunde zur Differentialdiagnose "Cerebralsklerose" und senile Demenz. Verh. Dtsch. Ges. Path., 52. Tagg., S. 164-174 Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1968

GLOBUS, A. and A. B. SCHEIBEL: Loss of dendritic spines as an index of presynaptic terminal pattern.

Nature (London) 212, 463-465 (1966).

HIRANO, A.: Neurofibrillary changes in conditions related to Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease and Related Conditions.

Edited by GEW Wolstenholme, M. O'Connor.

London, J.&A. Churchill Ltd., p. 185-207, 1970.

IQBAL, K., H. WISNIEWSKI, I. GRUNDKE-IQBAL, J. K.

KORTHALS and R. D. TERRY: Chemical pathology of neurofibrils. Neurofibrillary tangles of Alzheimer's presenile - senile dementia.

J. Histochem. Cytochem. 23(7), 563-569 (1975 a).

IQBAL, K., I. GRUNDKE-IQBAL, H. WISNIEWSKI, J. K.

KORTHALS and R. D. TERRY: A new protein in neurons with neurofibrillary degeneration.

Abstract No. 7. American Association of Neuropathology. 51st Annual Meeting New York, 1975 b.

ISHII, T.: Distribution of Alzheimer's neurofibrillary changes in the brain stem and hypothalamus of senile dementia.

Acta Neuropath. (Berlin) 6, 181-187 (1966).

JAMADA, M. and P. MEHRAEIN: Verteilungsmuster der senilen Veränderungen im Gehirn.

Arch. Psychiat. Nervenkr. 211, 308-324 (1968).

KIDD, M.: Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease.

Nature 197, 192 (1963).

KIDD, M.: Alzheimer's disease - an electron microscopical study.

Brain 87, 307-320 (1964).

KLATZO, J., H. WISNIEWSKI and E. STREICHER: Experimental production of neurofibrillary degeneration. I. Light microscopic observations.

J. Neuropath. exp. Neurol. 24, 187-11 (1965).

KOPELOFF, L. M., S. E. BARRERA and N. KOPELOFF: Recurrent convulsive seizures in animals produced by immunologic and chemical means.

Amer. J. Psychiat. 98, 881-902 (1942).

LIVNICZ, B. H., K. KRISTENSSON, H. WISNIEWSKI, M. L. SHELANSKI and R. D. TERRY: Observations on axoplasmic transport in rabbits with aluminium-induced neurofibrillary tangles.

Brain Res. 80, 413-420 (1974).

MARIN-PADILLA, M.: Number and distribution of the

apical dendritic spines of the layer V pyramidal cells of the hamster neocortex.

Brain Res. 11, 580-592 (1968).

MARIN-PADILLA, M., G. R. STIBITZ, C. P. ALMY and H. N.

BROWN: Spine distribution of the layer V - pyramidal cell in man a cortical model.

Brain Res. 12, 493-496 (1969).

MAYMAN, C. I., J. S. MANLAPAZ, H. T. BALLANTINE and

E. P. RICHARDSON: A neuropathological study of experimental epileptogenic lesions in the cat.

J. Neuropath. exp. Neurol. 24, 502-511 (1965).

MEHRAEIN, P. and M. JAMADA: Senile Veränderungen in den Hirnstammkernen.

Wien. Z. Nervenheilkunde 30, 288 (1972).

MEHRAEIN, P., M. JAMADA and E. TARNOWSKA-DZIDUSZKO:

Quantitative study on dendrites and dendritic spines in Alzheimer's disease and senile dementia.

In: G. W. KREUTZBERG (Ed.), Physiology and Pathology of dendrites.

Adv. in Neurol. Vol. 12, 453-458 (1975).

- MORI, H., H. NAKAMURA and K. WAKUANI: Experimental neurofibrillary change induced by aluminium lactate.
Adv. Neurol. Sci. (Tokyo) 13, 279-290 (1969).
- SCHEIBEL, M. E., R. D. LINDSAY, U. TOMIYASU and A. B. SCHEIBEL: Progressive dendritic changes in ageing human cortex.
Exper. Neurol. 47, 392-403 (1973).
- SCHERP, H. W. and C. F. CHURCH: Neurotoxic action of aluminium salts.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 36, 851 (1937).
- SCHUBERT, P., G. W. KREUTZBERG and H. D. LUX: Neuroplasmic transport in dendrites: Effect of colchicine on morphology and physiology of motoneurons in the cat.
Brain Res. 47, 331-343 (1972).
- SEIBERT, B. and H. WELLS: The effect of aluminium on mammalian blood and tissues.
Arch. Path. 2, 230 (1929).

SIEM (1886): Quoted in: DOELLKEN: Über die Wirkung des Aluminiums mit besonderer Berücksichtigung der durch das Aluminium verursachten Läsionen im Zentralnervensystem.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path.

Pharmak. 40, 98-120 (1897).

TERRY, R. D.: The fine structure of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease.

J. Neuropath. exp. Neurol. 22, 629-642 (1963).

TERRY, R. D., N. K. GONATAS and M. WEISS: Ultrastructural studies in Alzheimer's presenile dementia.

Am. J. Path. 44, 269 (1964).

TERRY, R. D. and C. PEÑA: Experimental production of neurofibrillary degeneration. 2. Electron microscopy, phosphatase histochemistry and electron probe analysis.

J. Neuropath. exp. Neurol. 24, 200-210 (1965).

THOMAS, E. and K. WISNIEWSKA: Histochemische Untersuchungen an Nervenzellen mit experimentell erzeugten fibrillären Ablagerungen durch Aluminiumphosphat.

Acta Neuropath. 9, 335-345 (1967).

VALVERDE, F.: Apical dendritic spines of the visual cortex and light deprivation in the mouse.
Exp. Brain Res. 3, 337-352 (1967).

VALVERDE, F. and A. RUIZ-MARCOS: Dendritic spines in the visual cortex of the mouse: introduction to a mathematical model.
Exp. Brain Res. 8, 269-283 (1969).

VALVERDE, F.: The Golgi-Method. A tool for comparative structural analyses.
In: Contemporary research methods in neuroanatomy (ed. by W. J. H. NAUTA, S. O. E. EBBESSON), Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1970, p. 12-31.

VALVERDE, F.: Rate and extent of recovery from dark rearing in the visual cortex of the mouse.
Brain Res. 33, 1-11 (1971).

WENZEL, J., M. WENZEL, W. KIRSCHKE, G. KUNZ and H. NEUMANN: Quantitative Untersuchungen über die Verteilung der Dendritenspines an Pyramidenneuronen des Hippocampus (CA-1).
Z. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig, 85(1), 23-34 (1972).

WENZEL, J., W. KIRSCH, G. KUNZ, H. NEUMANN, M. WENZEL
and E. WINKELMANN: Light and electron micro-
scopy studies on dendrite spines in the hippo-
campal pyramidal neurons (CA-1) of the rat.
J. Hirnforsch. 13, 387-408 (1973).

WISNIEWSKI, H., R. D. TERRY, C. PEÑA, E. STREICHER and
J. KLATZO: Experimental production of neuro-
fibrillary degeneration.
J. Neuropath. exp. Neurol. 24, 139 (1965).

WISNIEWSKI, H., W. KAROZEWSKI and K. WISNIEWSKA: Neuro-
fibrillary degeneration of nerve cells after
intracerebral injection of aluminium cream.
Acta Neuropath. 6, 211-219 (1966).

WISNIEWSKI, H., O. NARKIEWICZ and K. WISNIEWSKA: Topo-
graphy and dynamics of neurofibrillar degener-
ation in aluminium encephalopathy.
Acta Neuropath. 9, 127-133 (1967).

WISNIEWSKI, H. and R. D. TERRY: Experimental colchicine
encephalopathy. I. Induction of neurofibrillary
degeneration.
Lab. Invest. 17, 577-587 (1967).

WISNIEWSKI, H. and R. D. TERRY: An experimental approach to the morphogenesis of neurofibrillary degeneration and the argyrophylic plaque.
In: GEW Wolstenholme and M. O'Connor (Eds.),
Ciba Foundation Symposium on Alzheimer's Disease and Related Conditions.
J.&A. Churchill Ltd., p. 223-248, 1970.

WISNIEWSKI, H., R. D. TERRY and A. HIRANO: Neurofibrillary pathology.
J. Neuropath. exp. Neurol. 29(2), 163-176 (1970).

Herrn Prof. Dr. G. Peters, emeritierter Direktor des Instituts, danke ich für die Möglichkeit, in der Abteilung für klinische Neuropathologie arbeiten zu dürfen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. P. Mehraein, Leiter der Arbeitsgruppe für klinische Neuropathologie, für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas, sowie für die wertvolle Unterstützung und Betreuung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. E. Dahme danke ich für die freundliche Beratung und für das großzügige Entgegenkommen bei der Übernahme des Themas.

Für die technische Hilfe bedanke ich mich vielmals bei Frau W. Komp, Frau K. Stöltzing und Frau H. Weithofer.

Nicht zuletzt möchte ich meinem lieben Ehemann für die Geduld und die wertvolle Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit danken.

Sylvia Zirbs, geb. Kratschmayr

L E B E N S L A U F

19. 6. 1949 in Steyr/Österreich geboren als Tochter des Franz Kratschmayr und seiner Ehefrau Wilma, geborene Schulte.
- 1956 - 1960 Volksschule Schäferkamp in Mölln.
- 1960 - 1969 Besuch der Lauenburgischen Gelehrten-
schule (Gymnasium) in Ratzeburg.
28. 5. 1969 Reifeprüfung.
- 1969 - 1970 Studium der Tiermedizin an der Tier-
ärztlichen Hochschule Hannover bis
zum naturwissenschaftlichen Abschnitt
der Tierärztlichen Vorprüfung.
- 1970 - 1974 Studium der Tiermedizin an der Ludwig-
Maximilians-Universität München.
7. 10. 1974 Tierärztliches Staatsexamen.
- 12.12. 1974 Bestallung als Tierarzt.
- seit 1973 Studium der Zahnheilkunde an der Lud-
wig-Maximilians-Universität München.
21. 4. 1976 Eheschließung mit Wilfried Zirbs.

